·综述与专论·

创伤性中枢神经系统损伤后肠道屏障变化及其可能机制的研究进展

王芳芳[1，2]，朱莉[1，2]，幸佳佳[1，2]，庞日朝[2]，苟翔[2]，张安仁[3*]

【摘要】 创伤性中枢神经系统损伤可通过破坏肠道屏障功能进而引起肠道微环境稳态失衡，而紊乱的肠道微环境可反作用于中枢，加重中枢神经系统继发性损伤。大量研究提示，肠道屏障在创伤性中枢神经损伤的病理生理过程中起重要作用，可作为中枢神经损伤的重要作用靶点。本文综述了创伤性中枢神经系统损伤后肠道微生物、化学、机械和免疫屏障结构和功能的变化及其与中枢的双向作用，并总结了致使肠屏障破坏的可能机制，包括营养不良、缺血再灌注损伤、炎性反应及神经递质和激素释放等，为创伤性中枢神经损伤后肠道微环境的研究开展提供一定的理论依据和新思路。

【关键词】 中枢神经系统疾病；创伤性中枢神经系统损伤；肠道屏障；肠道微环境；肠－脑轴；综述

【中图分类号】 R 742.89 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0293

【引用本文】 王芳芳，朱莉，幸佳佳，等. 创伤性中枢神经系统损伤后肠道屏障变化及其可能机制的研究进展[J]. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0293.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

WANG F F，ZHU L，XING J J，et al. Research progress on the changes of intestinal barrier and possible mechanism after traumatic central nervous system injury［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Research Progress on the Changes of Intestinal Barrier and Possible Mechanism after Traumatic Central Nervous System Injury

WANG Fangfang[1，2]，*ZHU Li*[1，2]，*XING Jiajia*[1，2]，*PANG Rizhao*[2]，*GOU Xiang*[2]，*ZHANG Anren*[3*]

1.School of Health and Rehabilitation，Chengdu University of TCM，Chengdu 610075，China

2.Department of Rehabilitation Medicine，the General Hospital of Western Theater Command PLA，Chengdu 610083，China

3.Department of Rehabilitation Medicine，Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University，Shanghai 200434，China

[*]*Corresponding author：ZHANG Anren，Chief physician/Doctoral supervisor；E-mail：anren0124@tongji.edu.cn*

【Abstract】 Traumatic central nervous system injury can cause imbalance in intestinal microenvironmental homeostasis by disrupting intestinal barrier function，while the disturbed intestinal microenvironment can react on the central nervous system and aggravate the secondary injury of it. A large number of studies suggest that intestinal barrier plays an important role in the pathophysiological process of traumatic central nervous system injury and can be an important target for the action of central nervous system injury. This paper reviews the structural and functional changes of intestinal microbial，chemical，mechanical and immune barriers after traumatic central nervous system injury and their bidirectional interaction with central nervous system，summarizes the possible mechanisms leading to the disruption of intestinal barrier，including malnutrition，ischemia-reperfusion injury，inflammatory response and the release of neurotransmitters and hormones，in order to provide theoretical basis and new ideas for the development of research on the intestinal microenvironment after traumatic central nervous injury.

【Key words】 Central nervous system diseases；Traumatic central nervous system injury；Intestinal barrier；Intestinal microenvironment；Gut-brain axis；Review

创伤性中枢神经系统损伤主要包括创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）和脊髓损伤（spinal cord injury，SCI），常发生于高空坠落、交通事故和暴力事件，其高致残率和复杂多样的并发症严重影响着患者的生存生活质量[1-2]。由于创伤性中枢损伤后神经修复存在复杂微环境及再生调节机制，目前尚未从根本上突破治疗瓶颈[3]。然而随着美国NIH“人类微生物组计划”

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81973927）；四川省中医药管理局科学技术研究专项（2021MS257）

1.610075 四川省成都市，成都中医药大学养生康复学院

2.610083 四川省成都市，中国人民解放军西部战区总医院康复医学科

3.200434 上海市，同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科

*通信作者：张安仁，主任医师/博士生导师；E-mail：anren0124@tongji.edu.cn

本文数字出版日期：2023-06-29

和欧盟“人类肠道宏基因组欧洲计划”的展开，越来越多研究发现“肠－脑轴”是连接肠道和中枢的信息交换网络，肠道微生物群在调节中枢神经系统疾病过程中发挥重要作用[4]。创伤性中枢神经损伤后可能导致肠道微环境紊乱，如肠道微生物群失衡、肠道通透性增加、胃肠黏膜损伤等，经常并发不同程度的急性胃肠道功能障碍[5-6]。并且近年来，大量研究提示肠道微环境可以作为创伤性中枢神经系统损伤严重程度的诊断以及疾病治疗的重要作用靶点[6]。

研究表明，肠道微环境主要由肠道微生物群及肠黏膜细胞等构成，可参与机体物质代谢和免疫调节，然而微环境的稳态建立在肠道微生物群（微生物屏障）、肠道黏液层（化学屏障）、肠道上皮细胞（机械屏障）及肠道免疫细胞（免疫屏障）的微妙平衡之上[7]。因此，本文以此为着眼点展开综述，系统描述创伤性中枢神经损伤后肠道各个屏障的结构和功能变化（图 1）及其与中枢的双向作用，并对致使肠屏障破坏的可能机制进行阐述，为将来肠道微环境在创伤性中枢神经系统损伤性疾病的临床诊治及进一步研究提供一定参考。

1 文献检索策略

以“Traumatic central nervous system injury，Traumatic brain injury，Spinal cord injury，Intestinal microbiota，，Intestinal epithelial barrier，Intestinal mucosal barrier，Intestinal immune barrie”为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science、SCI-hub；以“创伤性中枢神经系统损伤、创伤性脑损伤、脊髓损伤、肠道微生物群、肠道机械屏障、肠道黏膜屏障、肠道免疫屏障”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网以及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至 2023-04-01。纳入标准：已发表的文献；排除标准：数据信息少、重复发表、无法获得全文或者质量差的文献。最终纳入文献 54 篇。

2 肠道微生物屏障

肠道微生物群是定植在消化道中的微生物集合，位于管腔表面，是人体不可或缺的“微生物器官”，其不仅可以促进营养物质的消化与吸收，还可以通过竞争营养、释放抗菌物质以及占据附着部位来提高对有害细菌和病原体的抵抗力，促进肠道健康，是肠道的微生物屏障[8-9]。研究表明，肠道微生物群及其代谢产物可以通过神经、体液以及淋巴途径影响中枢神经系统，调节神经系统正常发育，如血脑屏障形成、髓鞘生成、神经发生和小胶质细胞成熟等[10-11]。创伤性中枢神经系统损伤后肠道微生物群稳态失衡，反过来，紊乱的肠道微生物群可能是导致机体继发性损伤加重的重要诱因[12]。

临床及临床前研究均发现，创伤性中枢神经损伤后肠道微生物群发生紊乱，表现为有益菌减少而致病菌富集。具体地，意大利学者 BAZZOCCHI 等[13]招募 100 名 SCI 患者，将其与年龄和性别相匹配的健康人的肠道微生物群分布做比较，得出 SCI 患者有多个菌科出现差异富集，如肠杆菌科（8.3% ∶ 0.5%）、疣微菌科（7.2% ∶ 0.4%），而产生短链脂肪酸的瘤胃球菌科（15.5% ∶ 23.6%）显著减少。国内学者对 SCI 患者肠道微生物群分析发现，肠道微生物群失调与 SCI 后运动功能障碍的损伤持续时间和严重程度以及免疫功能抑制密切相关[14-15]。同样地，研究者在 TBI 患者入院后 0、3、7 d 采集其直肠微生物样本发现，变形菌门中致病菌肠杆菌科是最大的类群[16]。在动物实验中，KANG 等[17]对 T8~T10 创伤性 SCI 小鼠肠道菌群分析得出，SCI 后肠道微生物群紊乱严重，其中包括促炎细菌（如志贺氏菌、拟杆菌、葡萄球菌和黏液螺旋菌）显著增加，抗炎细菌（如乳酸杆菌、异体菌和萨特菌）的减少。另外，YANG 等[18]发现相较于假手术组，TBI 小鼠模型在造模后 7 h 条件致病菌如乳酸梭菌、拟杆菌和链球菌显著生长，并出现细菌易位至肺部诱发肺部感染。反过来，紊乱的肠道微生物群可能加剧中枢神经炎症。ZHENG 等[19]将 TBI 小鼠紊乱的肠道微生物群定植到正常小鼠肠道，发现正常小鼠在粪菌移植后 28 d 出现海马小胶质细胞的持续激活，这表明 TBI 后肠道微生物群失调可诱发小胶质细胞长期活化介导的神经炎症。多项研究也提示，肠道微生物群及其代谢产物可以作为中枢损伤严重程度及部分并发症的生物标志物。比如，研究表明 SCI 后，肠道微生物群代谢产物可以通过血脊髓屏障进入中枢系统，引起神经炎症，其中 L- 亮氨酸、L- 蛋氨酸及 L- 苯丙氨酸等在激活 SCI 后氧化应激和炎症反应中起到关键作用[17]。HE 等[20]表明菌群代谢产物短链脂肪酸可以减轻脊髓小胶质细胞介导的炎症反应，对 SCI 神经恢复至关重要，而 SCI 后短链脂肪酸含量显著下降。另外，TARASKINA 等[21]表明 TBI 会改变肠道微生物的组成，而改变的微生物通过各组细菌代谢产物影响着 TBI 严重程度、神经可塑性和代谢途径。

综上所述，创伤性中枢神经系统损伤可以导致肠道微生物屏障破坏，肠道微生物群稳态失衡，而肠道微生物群的改变反过来又可作为中枢损伤的生物标志物，可以反馈和改变中枢损伤的恢复。这也提示，肠道微生物群可以作为监测创伤性中枢神经损伤患者病情变化以及预防继发性损伤的重要靶点。

3 肠道化学屏障

肠道黏液层富含黏蛋白、消化酶、抗菌肽和免疫球蛋白等，是覆盖在肠上皮细胞表面的黏液屏障，可以塑造肠道微生物群的组成，调节吸收和分泌功能以及肠道通透性，并且可防止管腔微生物群与上皮表面直接接触，形成了肠道的化学屏障[22]。作为肠道微环境稳态的重

要调控者，在创伤性中枢神经系统损伤后，黏液层相关成分发生变化，破坏肠道稳态，进一步影响中枢局部损伤恢复。

黏蛋白是肠上皮杯状细胞主要的分泌物，其与肠腔内一些物质及水混合形成黏液凝胶，是宿主抵御肠道内容物的第一道防线[23]。HOULDEN 等[24]研究结果显示，TBI 小鼠模型造模后 72 h，盲肠杯状细胞数量以及其黏蛋白的表达相较于假手术组显著降低。溶菌酶是肠道潘氏细胞分泌的重要物质，对肠道病原菌的传播和扩散有抑制作用。然而，TBI 小鼠在损伤后 3 d 与假手术组小鼠相较，潘氏细胞中的溶菌酶水平显著降低[18]。此外，分泌免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A，SIgA）的浆细胞可以转移到大脑进而对中枢神经系统发挥神经保护作用；ZHOU 等[25]研究表明，脑损伤后肠道黏液层黏蛋白 2（mucin 2，MUC2）和 SIgA 的表达显著降低。肠道黏液层黏蛋白水平的变化与肠道健康以及对感染的易感性密切相关。

综上所述，肠道黏液层可以通过分泌黏蛋白以及抗菌物质来维持肠道稳态。然而创伤性中枢神经系统损伤后肠道化学屏障功能受到影响，黏蛋白以及相关抗菌蛋白分泌水平降低可致使微环境稳态失衡，进而导致细菌或内毒素透过肠屏障而增加感染易感性以及加剧中枢继发性损伤。

4 肠道机械屏障

肠道机械屏障位于黏液层下面，由排列在绒毛突起和隐窝凹陷中的单层上皮细胞组成，包括负责营养吸收的肠细胞、分泌黏蛋白的杯状细胞、分泌激素的肠内分泌细胞、分泌抗菌肽的潘氏细胞以及其他功能尚未清楚的细胞[25]。肠上皮的完整性和上皮细胞间的紧密连接是维持肠屏障功能的重要因素。然而，创伤性中枢神经系统损伤后，肠道机械屏障被破坏，黏膜通透性增加；反过来，机械屏障受损可导致机体电解质紊乱、细菌易位、全身炎症反应、多器官功能衰竭等后果，加剧了继发性损伤的发病机制，进一步增加死亡率，延长住院时间[26]。报道指出，许多重型颅脑外伤患者死于多器官功能障碍综合征，而非脑外伤本身[27]。

紧密连接是肠上皮细胞之间的重要连接，形成防止肠道细菌和毒素移位的重要网络，已被证明与肠道屏障完整性密切相关。JING 等[10]研究结果显示，SCI 小鼠相较于假手术组其结肠中带状闭合蛋白 -1（ZO-1）和闭锁蛋白（occludin）等紧密连接蛋白表达显著减少，肠道机械屏障完整性遭到破坏。相似地，LIU 等[28]在 SCI 大鼠模型中也发现肠道微观病理改变如肠绒毛受损，肠毛细血管充血以及肠隐窝深度增加，同时闭合蛋白（claudin-1）和钙黏蛋白 -E（E-cadherin）的表达显著降低。肠道紧密连接蛋白或其调节因子的表达或活性改变会导致肠道对大分子的通透程度改变[26]。同样，TBI 后也发生了肠道上皮细胞凋亡，进而导致肠道通透性增加，具体地，LIU 等[29]指出 TBI 造模会导致大鼠肠上皮细胞通透性增高，这与紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达减少有关，并且肠道通透性增高可能与脑损伤后诱导的肠道氧化应激 ERK/Nrf2/HO-1 信号通路有关。DUAN 等[30]则对不同损伤分级的 TBI 大鼠造模 24 h 后处死发现，大鼠肠绒毛上皮细胞发生不同程度的肿胀变性而致绒毛广泛剥脱塌陷，而脑损伤程度与肠黏膜损伤以及肠道功能障碍程度成正相关。

综上所述，创伤性中枢神经系统损伤会导致肠道上皮细胞及紧密连接受损，肠道通透性增加，肠机械屏障遭到破坏。并且，肠道机械屏障的损伤可能会增加细菌与内毒素易位的风险，引发多器官功能障碍或脓毒血症的发展。

5 肠道免疫屏障

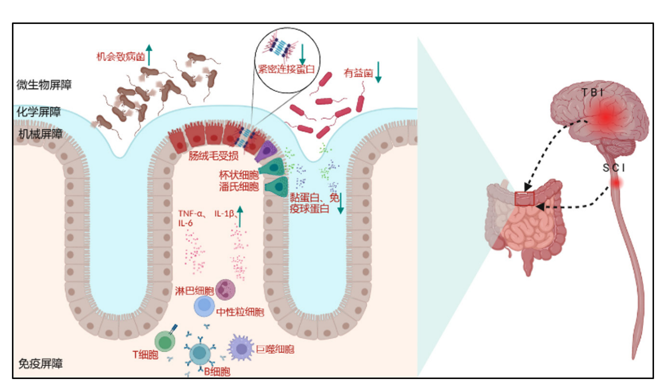
人体内约 70% 的免疫细胞位于胃肠道，形成肠道相关淋巴组织（Gut-associated lymphoid tissue，GALT），其主要包括 Peyer 氏斑、肠系膜淋巴结、分离的淋巴滤泡、淋巴细胞和抗原提呈细胞[31]。弥漫性 GALT 包括上皮内淋巴细胞和固有层中的淋巴细胞。大多数上皮内淋巴细胞是 CD_8^+ T 细胞，其不断地监测和响应管腔细菌和其他抗原；固有层中包括 T 细胞、B 细胞、树突状细胞和巨噬细胞在内的各种免疫细胞，通过呈递抗原、产生抗体和分泌细胞因子来协调免疫反应[32]。肠道免疫主要是一种先天免疫反应，其关键成分包括模式识别受体和抗菌肽，形成肠道的免疫屏障[33]。创伤性中枢神经系统损伤后肠道屏障的损伤会直接触发肠道先天性免疫反应。

具体地，KIGERL 等[34]则通过流式细胞术分析得出，SCI 诱导的肠道生态失调可以激活 GALT 中的免疫细胞，其中 B 淋巴细胞、CD_8^+ T 淋巴细胞、DC 细胞和巨噬细胞数量增加，并且肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白细胞介素 -1β（IL-1β）、转化生长因子 -β（TGF-β）等炎症因子表达也显著增加。OUYANG 等[35]研究也显示，SCI 大鼠相较于假手术组肠道中炎症因子 IL-1β、TNF-α 及核因子 -κB（NF-κB）表达显著升高。肠道的免疫细胞通过分泌炎症因子可能会进一步加重中枢炎症损伤。比如 RONG 等[36]研究显示，SCI 后结肠中 TLR-4/MyD88 炎症信号通路的激活可以加剧脊髓小胶质细胞介导的中枢继发性炎症反应。另有研究表明，SCI 后损伤局部胶质细胞产生的趋化因子及其受体可诱导外周白细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞迁移至中枢，从而加剧炎症级联反应[37]。相似地，MIAO 等[38]发现 TBI 大鼠模型相较于假手术组，结肠中 CD3+ 细胞、$CD_4^+CD_8^+$ T 细胞、CD_{45}^+ 细胞和 CD_{103}^+ 细胞

的比例显著升高，其与继发性肺部感染成正相关。HU 等[39]发现 TBI 大鼠在造模后 40 h，空肠组织中 CD40 蛋白水平、NF-κB DNA 结合活性显著升高，并且空肠 IL-1β 和 TNF-α 的浓度也显著增加。另外，TBI 急性期会导致肠道功能障碍，损伤的肠道会释放炎症因子如 TNF-α、IL-1β、IL-6 和趋化因子在脑实质、脑脊液以及血清中的表达显著增加，引起了一系列以神经胶质细胞激活、血脑屏障破坏、炎性因子和趋化因子释放为特征的继发性炎症级联反应[40]。

以上研究表明，创伤性中枢神经系统损伤后，肠道稳态受到破坏，肠道免疫作为机体先天性免疫的一道防线随即做出反应，肠道免疫细胞可能被中枢胶质细胞产生的趋化因子募集，通过 “肠脑轴” 作用于中枢损伤局部，可进一步加重中枢继发性炎症损伤。

综上所述，创伤性中枢神经系统损伤后可导致肠道屏障结构和功能破坏，使得肠道微环境紊乱，而紊乱失衡的肠道微环境又可反作用于中枢，加重中枢的继发性损伤。肠道屏障作为中枢损伤后的重要一环，致使其破坏的背后机制值得探索。



注：TBI= 创伤性脑损伤，SCI= 脊髓损伤。

图 1　创伤性中枢神经损伤后肠道屏障的变化

Figure 1　Changes of intestinal barrier after traumatic central nervous system injury

6　创伤性神经系统损伤致肠屏障破坏的相关机制

6.1　营养不良　创伤性中枢神经系统损伤后，患者机体易出现营养状况不良的现象。FLURY 等[41]对 252 名 SCI 患者进行营养不良风险筛查，发现 62% 的患者在受伤后 3 个月有营养不良的风险，并且对临床结局有明显的负面影响。同样，研究表明，脑损伤后机体分解代谢亢进会导致蛋白质消耗和能量需求较前增加 4%，而早期患者营养支持不足会导致患者出现营养不良，进而增加并发症的发生率[42]。KWAK 等[43]表明，物理性肠营养不良会导致肠道黏膜厚度以及肠杯状细胞数量显著减少进而使得肠道黏膜屏障受损。PATTERSON 等[44]则表明肠道营养不良可以导致肠道微生物群紊乱，机会致病菌肠杆菌科显著扩张，盲肠和结肠肠道屏障功能障碍，这些均可加剧细菌及内毒素脂多糖易位，诱发炎症反应。在营养不良的状态下，肠道内各种消化酶分泌减少，其化学性杀菌作用减弱使得肠道内异源细菌过度繁殖，这可能会引起肠道微生物屏障稳态失衡[45]。此外，患者由于早期禁食，营养物质的缺失可能会使得肠黏膜萎缩，对肠屏障功能造成损害。

综上所述，创伤性神经损伤后机体营养物质需求量增加而实际补充不足可能造成患者营养状况较差，肠营养的不足可能会导致肠道屏障功能障碍，如肠道黏膜结构破坏，肠道微生物群发生紊乱等。

6.2　缺血再灌注损伤　创伤性中枢神经系统损伤发生后，机体处于显著应激状态常发生低血容量休克，胃肠道血流量显著减少会导致肠黏膜出现缺血缺氧，血流再灌注则会加重肠黏膜氧化应激损伤和屏障功能障碍。具体地，BESECKE 等[5]研究结果显示，T3-SCI 大鼠损伤急性期后出现内脏灌注不足，肠系膜上动脉血流量显著减少，这些与肠道形态异常和炎症标志物升高相吻合。另有研究发现，SCI 后全身血液的重新分布导致肠道缺血和缺氧，这也扰乱了紧密蛋白的表达，增加了肠道通透性，导致肠道屏障受损，细菌和内毒素从肠道转移到血液中，引起肠源性全身感染和败血症，严重影响了患者的病情[46]。另外，LIU 等[6]研究表明，SCI 大鼠术后 3 d 肠屏障通透性显著增加，肠屏障紧密连接蛋白显著降低，脂多糖更易通过肠屏障进入外周循环；其后续研究发现，SCI 大鼠在术后 3 d 肠道氧化应激标志物丙二醛（Malondialdehyde，MDA）升高，而超氧化物歧化酶（super oxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽酶（glutathione，GSH）等抗氧化应激的酶活性显著降低，表示肠黏膜缺血或再灌注导致肠道氧化应激的发生。在 TBI 的相关研究中也有相似的发现，QIN 等[47]研究结果显示，TBI 大鼠空肠组织氧化应激水平相关因子如活性氧（reactive oxygen species，ROS）和脂质过氧化物（lipid peroxide，LPO）明显增加而抗氧化因子 SOD 表达下降，证实 TBI 后肠道存在显著氧化应激损伤。

综上所述，创伤性中枢神经损伤后，机体由于创伤应激常会出现内脏灌注不足，肠黏膜缺血缺氧及再灌注损伤会引发肠道氧化应激，这些均会导致肠道屏障通透性增加以及屏障破坏加重。

6.3　炎性反应　中枢创伤性损伤后，先天免疫系统作为第一道防线首先做出反应，其中巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和 γδT 细胞参与了对中枢损伤的先天免疫反应[48]。肠道免疫属于先天免疫，而免疫细胞的激活会导致 NF-κB、TNF-α、IL-1β、一氧化氮和血小板激活因子等炎症介质的释放，可能引起肠道黏膜损伤。多项动物研究结果显示，TBI 后肠道促炎因子 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 等表达显著增加，

肠道组织出现炎症浸润[49-50]。在 SCI 大鼠损伤模型中也有相似发现，OUYANG 等[35]研究结果表明 SCI 大鼠相较于假手术组其肠道 IL-1β、TNF-α 和 NF-κB 蛋白表达显著升高。TNF-α 是作用于紧密连接蛋白而引起肠道高通透性的核心因素，其可与肠上皮细胞上的 TNF-α 受体结合，激活多条途径，如 NF-κB 途径，上调 IL-1β 和 IL-6 的基因表达，从而增加紧密连接的通透性[51]。

综上所述，创伤性中枢神经损伤后后引发一系列免疫反应，肠道作为先天性免疫的重要器官，在损伤早期免疫细胞激活介导的炎症反应会加剧，炎症因子会进一步损伤肠道黏膜结构，致使肠道屏障破坏。

6.4 神经递质与激素释放　研究表明，创伤性中枢神经损伤后肾上腺髓质和交感神经末梢释放大量儿茶酚胺，导致全身交感神经兴奋性增强，引起内脏血管痉挛，肠黏膜血流量减少，肠黏膜屏障受损[52-53]。神经肽 Y（neuropeptide Y，NPY）是一种多肽类神经递质，广泛分布于中枢和外周神经系统，在交感神经连接处与去甲肾上腺素同时发挥作用。DUAN 等[30]研究结果显示，TBI 大鼠血浆中 NPY 浓度与空肠 NPY 基因和蛋白表达同步升高，而 NPY 水平升高可能是造成肠黏膜结构损伤的重要因素。此外，多巴胺是的重要神经递质，广泛存在于神经系统和周围组织中，消化道也含有许多多巴胺能细胞，而神经系统中的多巴胺能神经元兴奋会导致多巴胺释放到突触间隙，这可能会减少胃肠道的血液供应，并破坏肠道粘膜屏障[54]。

综上所述，中枢神经创伤性损伤可能引发神经内分泌系统的一系列反应，进而通过神经递质和激素释放等体液调节方式作用于外周，调节肠道血流供应，影响肠道屏障功能。

7 小结与展望

综合上述分析，创伤性中枢神经系统损伤可能导致肠道微生物屏障、化学屏障、机械屏障和免疫屏障的功能障碍，而肠道微环境稳态是建立在这些屏障的微妙平衡基础之上，肠道微环境的失衡则可反作用于中枢，进一步加重中枢继发性损伤以及其他并发症，而中枢创伤性损伤导致的肠道屏障功能障碍可能涉及多种机制，如中枢损伤后肠道营养供应不足、肠黏膜缺血再灌注损伤、炎性改变以及神经递质与激素的释放等。

随着对“肠-脑轴”及其双向作用的研究深入，中枢系统疾病发生后的肠道已经成为研究人员关注的热点及重要靶点。创伤性中枢损伤引起的肠道屏障功能障碍不仅可以影响患者肠道的功能，引发胃肠道并发症，而且还能够反馈中枢的病理情况，影响中枢神经功能的恢复。肠屏障功能障碍涉及多种机制，针对不同机制的靶向干预可能保护肠屏障功能，进而有助于减轻中枢的继发性损伤。然而目前对创伤性中枢神经损伤后肠屏障功能障碍的发生率尚不清楚，特别是针对 SCI 后肠屏障的研究甚少，确切的发病机制仍待进一步阐明，因此确切有效的靶向干预仍然有限。未来的临床及基础研究可更多地关注创伤性中枢损伤后的肠道屏障，并对其机制做更加深入探索。

作者贡献：王芳芳提出研究选题方向，进行论文的构思与设计、文献及资料的整理，并撰写论文初稿；朱莉、幸佳佳负责检索和汇总文献及资料；苟翔对初稿进行修订；庞日朝、张安仁负责论文的质量控制及审校，对论文整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] KHADOUR F A，KHADOUR Y A，LING M，et al. Epidemiological features of traumatic spinal cord injury in Wuhan，China［J］. J Orthop Surg Res，2023，18（1）：72. DOI：10.1186/s13018-023-03554-6.

[2] PETERSON A B，ZHOU H，THOMAS K E. Disparities in traumatic brain injury-related deaths-United States，2020［J］. J Safety Res，2022，83：419-426. DOI：10.1016/j.jsr.2022.10.001.

[3] MUKAI T，SEI K，NAGAMURA-INOUE T. Mesenchymal stromal cells：cell-based therapies for traumatic central nervous system injuries［J］. J Integr Neurosci，2022，21（2）：44. DOI：10.31083/j.jin2102044.

[4] SEBASTIÁN DOMINGO J J，SÁNCHEZ SÁNCHEZ C. From the intestinal flora to the microbiome［J］. Rev Esp Enferm Dig，2018，110（1）：51-56. DOI：10.17235/reed.2017.4947/2017.

[5] BESECKER E M，DEITER G M，PIRONI N，et al. Mesenteric vascular dysregulation and intestinal inflammation accompanies experimental spinal cord injury［J］. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol，2017，312（1）：R146-156. DOI：10.1152/ajpregu.00347.2016.

[6] LIU X H，LIANG F，ZHANG J，et al. Hyperbaric oxygen treatment improves intestinal barrier function after spinal cord injury in rats［J］. Front Neurol，2020，11：563281. DOI：10.3389/fneur.2020.563281.

[7] HUANG Z Z，WENG Y，SHEN Q C，et al. Microplastic：a potential threat to human and animal health by interfering with the intestinal barrier function and changing the intestinal microenvironment［J］. Sci Total Environ，2021，785：147365. DOI：10.1016/j.scitotenv.2021.147365.

[8] MÖRKL S，BUTLER M I，HOLL A，et al. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis：focus on psychiatry［J］. Curr Nutr Rep，2020，9（3）：171-182. DOI：10.1007/s13668-020-00313-5.

[9] WU J M，WANG J P，LIN Z S，et al. Clostridium butyricum alleviates weaned stress of piglets by improving intestinal immune function and gut microbiota［J］. Food Chem，2023，405（Pt B）：135014. DOI：10.1016/j.foodchem.2022.135014.

[10] JING Y L，YU Y，BAI F，et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury

mouse model：involvement of brain-gut axis［J］. Microbiome，2021，9（1）：59. DOI：10.1186/s40168-021-01007-y.

［11］BANNERMAN C A，DOUCHANT K，SEGAL J P，et al. Spinal cord injury in mice affects central and peripheral pathology in a severity-dependent manner［J］. Pain，2022，163（6）：1172-1185. DOI：10.1097/j.pain.0000000000002471.

［12］SKOLNICK S D，GREIG N H. Microbes and monoamines：potential neuropsychiatric consequences of dysbiosis［J］. Trends Neurosci，2019，42（3）：151-163. DOI：10.1016/j.tins.2018.12.005.

［13］BAZZOCCHI G，TURRONI S，BULZAMINI M C，et al. Changes in gut microbiota in the acute phase after spinal cord injury correlate with severity of the lesion［J］. Sci Rep，2021，11（1）：12743. DOI：10.1038/s41598-021-92027-z.

［14］KONG G G，ZHANG W W，ZHANG S Y，et al. The gut microbiota and metabolite profiles are altered in patients with spinal cord injury［J］. Mol Brain，2023，16（1）：26. DOI：10.1186/s13041-023-01014-0.

［15］PANG R Z，WANG J Y，XIONG Y S，et al. Relationship between gut microbiota and lymphocyte subsets in Chinese Han patients with spinal cord injury［J］. Front Microbiol，2022，13：986480. DOI：10.3389/fmicb.2022.986480.

［16］MAHAJAN C，KHURANA S，KAPOOR I，et al. Characteristics of gut microbiome after traumatic brain injury［J］. J Neurosurg Anesthesiol，2023，35（1）：86-90. DOI：10.1097/ANA.0000000000000789.

［17］KANG J N，SUN Z F，LI X Y，et al. Alterations in gut microbiota are related to metabolite profiles in spinal cord injury［J］. Neural Regen Res，2023，18（5）：1076-1083. DOI：10.4103/1673-5374.355769.

［18］YANG W J，YUAN Q，LI Z Q，et al. Translocation and dissemination of gut bacteria after severe traumatic brain injury［J］. Microorganisms，2022，10（10）：2082. DOI：10.3390/microorganisms10102082.

［19］ZHENG Z P，WANG S，WU C H，et al. Gut microbiota dysbiosis after traumatic brain injury contributes to persistent microglial activation associated with upregulated Lyz2 and shifted tryptophan metabolic phenotype［J］. Nutrients，2022，14（17）：3467. DOI：10.3390/nu14173467.

［20］HE N，SHEN G R，JIN X Q，et al. Resveratrol suppresses microglial activation and promotes functional recovery of traumatic spinal cord via improving intestinal microbiota［J］. Pharmacol Res，2022，183：106377. DOI：10.1016/j.phrs.2022.106377.

［21］TARASKINA A，IGNATYEVA O，LISOVAYA D，et al. Effects of traumatic brain injury on the gut microbiota composition and serum amino acid profile in rats［J］. Cells，2022，11（9）：1409. DOI：10.3390/cells11091409.

［22］GUZMÁN-MEJÍA F，GODÍNEZ-VICTORIA M，VEGA-BAUTISTA A，et al. Intestinal homeostasis under stress siege［J］. Int J Mol Sci，2021，22（10）：5095. DOI：10.3390/ijms22105095.

［23］QU D W，WANG G，YU L L，et al. The effects of diet and gut microbiota on the regulation of intestinal mucin glycosylation［J］. Carbohydr Polym，2021，258：117651. DOI：10.1016/j.carbpol.2021.117651.

［24］HOULDEN A，GOLDRICK M，BROUGH D，et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production［J］. Brain Behav Immun，2016，57：10-20. DOI：10.1016/j.bbi.2016.04.003.

［25］ZHOU Y，ZHANG Z J，SUN Y Y，et al. Liangxue Tongyu prescription alleviates brain damage in acute intracerebral hemorrhage rats by regulating intestinal mucosal barrier function［J］. Evid Based Complement Alternat Med，2022，2022：2197763. DOI：10.1155/2022/2197763.

［26］PAN P F，SONG Y L，DU X X，et al. Intestinal barrier dysfunction following traumatic brain injury［J］. Neurol Sci，2019，40（6）：1105-1110. DOI：10.1007/s10072-019-03739-0.

［27］LEE S，HWANG H，YAMAL J M，et al. IMPACT probability of poor outcome and plasma cytokine concentrations are associated with multiple organ dysfunction syndrome following traumatic brain injury［J］. J Neurosurg，2019，131（6）：1931-1937. DOI：10.3171/2018.8.JNS18676.

［28］LIU X H，LIANG F，SONG W，et al. Effect of Nrf2 signaling pathway on the improvement of intestinal epithelial barrier dysfunction by hyperbaric oxygen treatment after spinal cord injury［J］. Cell Stress Chaperones，2021，26（2）：433-441. DOI：10.1007/s12192-020-01190-1.

［29］LIU Y L，BAO Z Y，XU X P，et al. Extracellular signal-regulated kinase/nuclear factor-Erythroid2-like2/heme oxygenase-1 pathway-mediated mitophagy alleviates traumatic brain injury-induced intestinal mucosa damage and epithelial barrier dysfunction［J］. J Neurotrauma，2017，34（13）：2119-2131. DOI：10.1089/neu.2016.4764.

［30］DUAN H B，HAO C Y，FAN Y M，et al. The role of neuropeptide Y and aquaporin 4 in the pathogenesis of intestinal dysfunction caused by traumatic brain injury［J］. J Surg Res，2013，184（2）：1006-1012. DOI：10.1016/j.jss.2013.03.096.

［31］FILARDY A A，FERREIRA J R M，REZENDE R M，et al. The intestinal microenvironment shapes macrophage and dendritic cell identity and function［J］. Immunol Lett，2023，253：41-53. DOI：10.1016/j.imlet.2023.01.003.

［32］SANDLER R S，HANSEN J J，PEERY A F，et al. Intraepithelial and Lamina propria lymphocytes do not correlate with symptoms or exposures in microscopic colitis［J］. Clin Transl Gastroenterol，2022，13（3）：e00467. DOI：10.14309/ctg.0000000000000467.

［33］LARABI A，BARNICH N，NGUYEN H T T. New insights into the interplay between autophagy，gut microbiota and inflammatory responses in IBD［J］. Autophagy，2020，16（1）：38-51. DOI：10.1080/15548627.2019.1635384.

［34］KIGERL K A，HALL J C，WANG L L，et al. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury［J］. J Exp Med，2016，213（12）：2603-2620. DOI：10.1084/jem.20151345.

［35］OUYANG S，WANG X B，CHEN Y，et al. Swimming training combined with fecal microbial transplantation protects motor functions in rats with spinal cord injury by improving the intestinal system［J］. Neurosci Lett，2023，799：137104. DOI：10.1016/j.neulet.2023.137104.

[36] RONG Z J，HUANG Y L，CAI H H，et al. Gut microbiota disorders promote inflammation and aggravate spinal cord injury through the TLR4/MyD88 signaling pathway[J]. Front Nutr，2021，8：702659. DOI：10.3389/fnut.2021.702659.

[37] YAGURA K，OHTAKI H，TSUMURAYA T，et al. The enhancement of CCL2 and CCL5 by human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells might contribute to inflammatory suppression and axonal extension after spinal cord injury[J]. PLoS One，2020，15（3）：e0230080. DOI：10.1371/journal.pone.0230080.

[38] MIAO Y L，FAN X J，WEI L G，et al. Lizhong Decoction ameliorates pulmonary infection secondary to severe traumatic brain injury in rats by regulating the intestinal physical barrier and immune response[J]. J Ethnopharmacol，2023，311：116346. DOI：10.1016/j.jep.2023.116346.

[39] HU Y C，WANG X J，YE L，et al. Rosuvastatin alleviates intestinal injury by down-regulating the CD40 pathway in the intestines of rats following traumatic brain injury[J]. Front Neurol，2020，11：816. DOI：10.3389/fneur.2020.00816.

[40] CRUPI R，CORDARO M，CUZZOCREA S，et al. Management of traumatic brain injury：from present to future[J]. Antioxidants，2020，9（4）：297. DOI：10.3390/antiox9040297.

[41] FLURY I，MUELLER G，PERRET C. The risk of malnutrition in patients with spinal cord injury during inpatient rehabilitation-a longitudinal cohort study[J]. Front Nutr，2023，10：1085638. DOI：10.3389/fnut.2023.1085638.

[42] LEE H Y，OH B M. Nutrition management in patients with traumatic brain injury：a narrative review[J]. Brain Neurorehabil，2022，15（1）：e4. DOI：10.12786/bn.2022.15.e4.

[43] KWAK M J，HA D J，CHOI Y S，et al. Protective and restorative effects of sophorolipid on intestinal dystrophy in dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model[J]. Food Funct，2022，13（1）：161-169. DOI：10.1039/d1fo03109k.

[44] PATTERSON G T，OSORIO E Y，PENICHE A，et al. Pathologic inflammation in malnutrition is driven by proinflammatory intestinal microbiota，large intestine barrier dysfunction，and translocation of bacterial lipopolysaccharide[J]. Front Immunol，2022，13：846155. DOI：10.3389/fimmu.2022.846155.

[45] SASSON A N，INGRAM R J M，ZHANG Z X，et al. The role of precision nutrition in the modulation of microbial composition and function in people with inflammatory bowel disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2021，6（9）：754-769. DOI：10.1016/S2468-1253（21）00097-2.

[46] MYERS S A，GOBEJISHVILI L，SARASWAT OHRI S，et al. Following spinal cord injury，PDE4B drives an acute，local inflammatory response and a chronic，systemic response exacerbated by gut dysbiosis and endotoxemia[J]. Neurobiol Dis，2019，124：353-363. DOI：10.1016/j.nbd.2018.12.008.

[47] QIN N，HUANG L，DONG R，et al. Polydatin improves intestinal barrier injury after traumatic brain injury in rats by reducing oxidative stress and inflammatory response via activating SIRT1-mediated deacetylation of SOD2 and HMGB1[J]. J South Med Univ，2022，42（1）：93-100. DOI：10.12122/j.issn.1673-4254.2022.01.11.

[48] XU J Q，LIU Q Q，HUANG S Y，et al. The lymphatic system：a therapeutic target for central nervous system disorders[J]. Neural Regen Res，2023，18（6）：1249-1256. DOI：10.4103/1673-5374.355741.

[49] YOU W D，ZHU Y R，WEI A Q，et al. Traumatic brain injury induces gastrointestinal dysfunction and dysbiosis of gut microbiota accompanied by alterations of bile acid profile[J]. J Neurotrauma，2022，39（1/2）：227-237. DOI：10.1089/neu.2020.7526.

[50] ZHANG H J，GAO Y L，LI T，et al. Recombinant human annexin A5 alleviated traumatic-brain-injury induced intestinal injury by regulating the Nrf2/HO-1/HMGB1 pathway[J]. Molecules，2022，27（18）：5755. DOI：10.3390/molecules27185755.

[51] KATZENBERGER R J，GANETZKY B，WASSARMAN D A. The gut reaction to traumatic brain injury[J]. Fly，2015，9（2）：68-74. DOI：10.1080/19336934.2015.1085623.

[52] PRÜSS H，TEDESCHI A，THIRIOT A，et al. Spinal cord injury-induced immunodeficiency is mediated by a sympathetic-neuroendocrine adrenal reflex[J]. Nat Neurosci，2017，20（11）：1549-1559. DOI：10.1038/nn.4643.

[53] BROWNING K N，TRAVAGLI R A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions[J]. Compr Physiol，2014，4（4）：1339-1368. DOI：10.1002/cphy.c130055.

[54] ZHANG X，JIANG X Y. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr，2015，39（1）：114-123. DOI：10.1177/0148607113501881.

（收稿日期：2023-03-05；修回日期：2023-06-18）

（本文编辑：毛亚敏）